

Poza lekami przeciwpsychotycznymi: perspektywa leczenia objawów negatywnych i poznawczych za pomocą kombinacji leków przeciw otępieniu

Beyond anti-psychotics: the perspective of treating negative and cognitive symptoms with a combination of anti-dementia drugs

Stefan Modzelewski, Aleksandra Julia Oracz,
Maria Suprunowicz, Napoleon Waszkiewicz

Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Polska

Summary

Schizophrenia is a severe psychiatric disorder characterised by a broad spectrum of symptoms, including psychotic, negative and cognitive symptoms. Despite advances in antipsychotic treatment, current therapies do not fully alleviate negative and cognitive symptoms, making it difficult for patients to function adequately in society. Recent research suggests that combining anti-dementia drugs, specifically galantamine and memantine, with standard neuroleptic treatment may offer a novel approach to improving these symptoms. This paper explores the mechanisms of action of galantamine and memantine, their potential synergistic effects and their impact on key pathways implicated in schizophrenia, such as the cholinergic, glutamatergic and kynurenine pathways. The combination of these drugs shows promise in enhancing cognitive functions and reducing negative symptoms, potentially leading to better overall outcomes for patients with schizophrenia. However, further clinical trials are needed to validate these findings and optimise treatment protocols.

Słowa kluczowe: schizofrenia, zaburzenia poznawcze, memantyna, galantamina, objawy negatywne

Key words: schizophrenia, cognitive impairment, memantine, galantamine, negative symptoms

Wstęp

Schizofrenia jest jednym z najcięższych i najtrudniejszych do leczenia zaburzeń w psychiatrii. Obecna terapia opiera się na nowych generacjach leków przeciwpsychotycznych, które pomimo dobrej skuteczności w kontrolowaniu objawów psychotycz-

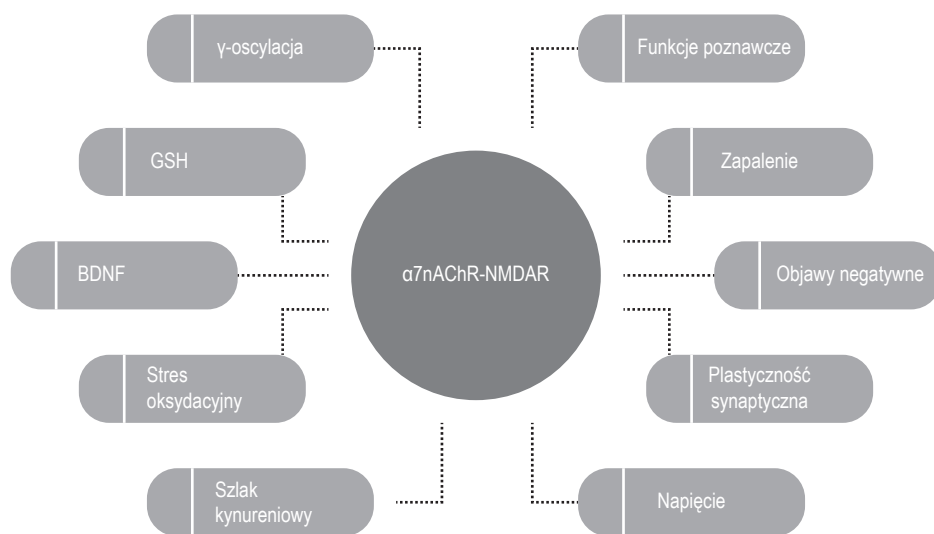
nych wciąż są niewystarczające w leczeniu objawów negatywnych i poznawczych. Co za tym idzie, pacjenci ze schizofrenią rzadko są w stanie powrócić do pracy lub pełnego funkcjonowania w społeczeństwie [1]. Schizofrenia upośledza funkcje poznawcze podobnie jak choroba Alzheimera czy Parkinsona [2]. Co więcej, jest to choroba, w której zidentyfikowano wiele ścieżek patofizjologicznych, dlatego idea jej leczenia jednym lekiem wydaje się niewystarczająca [3]. W związku z wielowymiarowością zaburzenia podejście polegające na stosowaniu jednego, zbyt selektywnego leku może doprowadzić do sytuacji, w której odkrycia dotyczące neurobiologii schizofrenii nie będą wdrażane w badaniach klinicznych [4]. Jako przykład wypada przywołać niesławną królową leków przeciwpsychotycznych – klozapinę. Jej nieselektywność odpowiedzialna za działania niepożądane może teoretycznie przekładać się na szersze spektrum działania, co zwiększa jej szanse na sukces terapeutyczny [5]. Jest to zgodne z heterogenicznością objawów klinicznych i przyczyn schizofrenii u pacjentów, u których choroba ma podłoże związane z wieloma możliwymi mechanizmami [6]. Wielu klinicystów podziela opisany punkt widzenia [7], wskazując na potrzebę rewizji leczenia objawów poznawczych.

Odpowiedzią na ten problem może być dodanie w celu poprawy funkcji poznawczych zamiast jednego przynajmniej dwóch leków do leczenia przeciwpsychotycznego, co nasiliłoby ich wzajemne działanie. Ostatecznie takie leki nie powinny mieć trudnych do przewidzenia interakcji z podstawowym leczeniem schizofrenii, za to są przewidywalne farmakokinetycznie i farmakodynamicznie. Te warunki mogą zostać spełnione przez połączenie galantaminy z memantyną, które razem wpływają na co najmniej kilka mechanizmów [8]. Oba są zatwierdzone przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) do leczenia choroby Alzheimera: zazwyczaj przepisuje się galantaminę w dawce 24 mg i memantynę w dawce 28 mg dziennie [9]. Memantyna to zarazem substancja, która miała obiecujące wyniki w leczeniu dysfunkcji poznawczych u pacjentów ze schizofrenią [10], a jej interakcja z galantaminą mogłaby nasilić ten efekt.

1. Mechanizmy działania

Galantamina, oprócz swojego działania jako inhibitor acetylocholinoesterazy, różni się od reszty związków w swojej grupie dodatkowymi powinowactwami do receptora $\alpha 7$ -nikotynowego na receptorach cholinergicznych, z którym wiąże się jako modulator allosteryczny. Te działania prowadzą do zwiększenia neurotransmisji cholinergiczej [11]. Ponadto, ze względu na słabsze hamowanie AChEI, jej wpływ na desensytyzację receptorów nikotynowych jest mniejszy w porównaniu z resztą grupy [12]. Poprzez ten mechanizm zwiększa się uwalnianie glutaminianu, co paradoksalnie nie zmniejsza działania, ale poprawia efekt memantyny. Memantyna blokuje nadmierną toniczną aktywność receptora N-metylo-D-asparaginianowego (NMDA), zwiększając wolną przestrzeń wymaganą do pobudzenia receptora, podczas gdy galantamina, poprzez uwalnianie glutaminianu, poprawia plastyczność synaps i wzmacnia potencjał czynnościowy postsynaptycznego receptora NMDA. Ostatecznie skutkuje to lepszym i bezpiecznym przewodnictwem glutaminergicznym w porównaniu ze stosowaniem

tylko jednego z preparatów. Ponadto galantamina przez α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowy kwas (AMPA) wzmacnia neuroprotektoryjne efekty memantyny [4]. Dodatkowo połączenie tych preparatów może normalizować stężenie metabolitów szlaku kynureninowego i stymulować syntezę czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF) (rys.).



Rysunek. Wybrane czynniki, na które wpływa kombinacja $\alpha 7$ -nAChR-NMDAR. Wyjaśnienie skrótów: glutation (GSH), czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego (BDNF), gamma-oscylacja (γ -oscylacja).

1.1. Napięcie

Aktywacja receptora NMDA, przy zdepolaryzowanych potencjałach błonowych i wzroście wewnątrzkomórkowego Mg^{2+} , mogłaby uniemożliwić aktywację nAChR. Zarówno NMDA, jak i wrażliwe na α -bgT nAChR, są wysoce wrażliwe na Ca^{2+} , dlatego ich kontrolowana łączna aktywacja mogłaby pomóc uniknąć wewnątrzkomórkowego przeciążenia jonami Ca. Zwłaszcza że memantyna jest wprowadzana do kanału NMDAR w sposób zależny od napięcia, i to nie tylko przez mechanizm otwartego kanału, ale i błonę plazmatyczną [13].

1.2. Stres oksydacyjny

Galantamina wykazuje działanie przeciwutleniające, co opisano po raz pierwszy w badaniu *in vitro* [14]. O przeciwutleniających działaniach wspomniano też w badaniach przedklinicznych w kontekście memantyny [15]. Dodatkowo glutation (GSH) jest syntezowany przez ligazę glutaminianowo-cysteinową oraz syntazę glutatynową

z cysteiny, która jest transportowana przez układ antyportu cystyna/glutation (Sxc), co może być istotne w leczeniu chorób związanych z wyczerpaniem glutationu, takich jak właśnie schizofrenia [16]. Jak wykazano, istotne terapeutycznie stężenia memantyny na wzgórzowo-korową transmisję glutaminergiczną wynikają przede wszystkim z aktywacji Sxc [17].

1.3. Zapalenie

Pozostając przy stresie oksydacyjnym, należy uwzględnić jego powiązanie z zapaleniem, przy czym oba można potraktować jako biomarkery schizofrenii [18]. Uznaje się, że niski wyjściowy poziom GSH w erytrocytach predysponuje do psychozy. Co więcej, uważa się również, że układy: receptorów redoks, glutaminergicznego/NMDA i neuroimmunologicznego mogą być punktami kluczowymi schizofrenii. Dlatego wydaje się, że połączenie galantaminy i memantyny mogłoby sprawdzić się także pod tym kątem ze względu na jej działanie podobne do N-acetylcysteiny. Działanie przeciwzapalne na hipokamp galantaminy już wykazano i podobne dowody można też przedstawić w odniesieniu do memantyny [19].

1.4. Gamma oscylacje

Zmienna oscylacyjna aktywność gamma-receptorów to bardzo istotny mechanizm patologiczny w schizofrenii, zarówno w wypadku objawów pozytywnych, jak i negatywnych oraz poznawczych [20]. Nieprawidłowa aktywność w paśmie γ jest obserwowana u pacjentów ze schizofrenią i w modelach choroby u zwierząt, sugeruje się zatem, że leży u podstaw psychozy oraz deficytów poznawczych i percepcyjnych [21]. Sugeruje się, że oscylacje o wysokiej częstotliwości mogą być biomarkerem translacyjnym tej choroby [22]. Receptory glutanergiczne/receptory NMDA kontrolują czas trwania i synchronizację dalekiego zasięgu interneuronów GABA [23], a te odpowiadają za pierwotne generowanie oscylacji o wysokiej częstotliwości i ich lokalną synchronizację. Aktywacja receptorów $\alpha 7$ nAChR wzmaga oscylacje hipokampu [24], natomiast $\alpha 7$ nAChR są również wyrażane w miejscach przed – i postsynaptycznych interneuronów GABAergicznym, gdzie kontrolują transmisję hamującą. Tak więc oprócz bezpośredniej depolaryzacji interneuronów inną ważną funkcją $\alpha 7$ nAChR jest regulacja transmisji synaptycznej i plastyczności [25]. Połączenie memantyny i galantaminy istotnie zwiększyło oscylacje w hipokampie gryzoni [26].

1.5. BDNF

Za rolą BDNF jako biomarkerem związanym z funkcjami poznawczymi w schizofrenii przemawia wiele argumentów [27]. BDNF wydaje się zaangażowany w liczne procesy neuronalne związane ze schizofrenią, co znajduje potwierdzenie w modelach zwierzęcych, aczkolwiek dane wciąż wymagają weryfikacji [28]. Dowiedziono jednak, że BDNF działa poprzez różne wewnątrzkomórkowe szlaki sygnalizacyjne wywołane aktywacją receptora kinazy tyrozynowej B (TrkB), która poprawia plastyczność sy-

naptyczną [29]. W badaniach memantyna odwracała upośledzenia pamięci i istotnie zwiększała poziomy mRNA BDNF i TrkB zarówno w korze przedczołowej, jak i hipokampie szczurów narażonych na stres [30]. Galantamina zaś zwiększała fosforylację TrkA i TrkB w hipokampie myszy [31]. W dodatku interakcja między receptorami $\alpha 7$ nACh i NMDA może synergistycznie zwiększać poziom BDNF i indukować plastyczność synaptyczną oraz długotrwałe wzmocnienie synaptyczne [32].

1.6. Szlak kynureninowy (KP)

Szlak kynureninowy metabolizujący tryptofan prowadzi do powstania neuroaktywnych metabolitów w ośrodkowym układzie nerwowym [33]. Jednym z produktów jego dalszego metabolizmu jest kwas kynureninowy (KYNA), będący antagonistą receptora nikotynowego $\alpha 7$ nACh [34], a także receptora NMDA [35]. Coraz więcej badań wskazuje na udział tego metabolitu w patogenezie schizofrenii [33, 36]. Sugeruje się, że schizofrenia jest związana z połączeniem zmniejszonych fazowych reakcji dopaminowych na istotne bodźce oraz zwiększonego spontanicznego uwalniania dopaminy. Zmniejszone fazowe reakcje na istotne bodźce mogą wyjaśniać występowanie objawów negatywnych [37].

Blokada aminotransferazy kynureninowej II wiąże się z obniżeniem aktywności wydzielania dopaminy w obszarze nakrywki brzusznej [36]. Co więcej, poziomy KYNA modulują poziomy neuroprzekazników, takich jak glutaminian, dopamina, acetylocholina i GABA [39, 40].

2. Połączenie galantaminy i memantyny w schizofrenii

Stosowanie galantaminy i memantyny może być cennym elementem leczenia schizofrenii, zwłaszcza że ich bezpieczeństwo zostało przebadane w grupie osób cierpiących na chorobę Alzheimera. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi galantaminy są objawy przywspółczulne, takie jak nudności, wymioty i biegunka, a w wypadku memantyny zawroty głowy, bóle głowy, zaparcia, senność i wysokie ciśnienie krwi [41]. Leki te są bezpieczne i dobrze tolerowane, ale należy również wziąć pod uwagę interakcje z innymi lekami i przez ten pryzmat oceniać ich profil bezpieczeństwa.

Tabela. Metaanalizy randomizowanych badań klinicznych (RCT) dotyczących memantyny i galantaminy.

Metaanalizy RCT w schizofrenii	Objawy Pozytywne	Objawy poznawcze	Objawy Negatywne
Koola, 2018 [4]; Koola i wsp., 2020 [42] Galantamine: 6 studies (N = 226)	ES = 0,076 P = 0,6	ES = 0,269 P < 0,001	ES = 0,107 P = 0,5
Zheng i wsp., 2019 [10] Memantine: 9 studies (N = 512)	ES = 0,32 P = 0,05	ES = 1,07 P < 0,0001	ES = 0,71 P = 0,0003

ES – Effect Size

Nadal brakuje badań analizujących leczenie skojarzone memantyną i galantaminą w schizofrenii. Jednak prace oceniające skuteczność tych leków stosowanych osobno mogą dostarczyć pewnych informacji (tab.).

W metaanalizie sześciu randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) ($N = 226$) oceniających skuteczność galantaminy jako dodatku do leczenia przeciwpsychotycznego u pacjentów ze schizofrenią zaobserwowano istotną poprawę funkcji poznawczych ($ES = 0,269$) w porównaniu z placebo. Zdolność poznawczą mierzono za pomocą testów neuropsychologicznych lub zadań specyficznych dla każdego badania. Zgodnie z metaanalizą wielkość efektu (ES) nie była istotna dla objawów pozytywnych ($ES = 0,076$) i negatywnych ($ES = 0,107$). Badanie to było wszakże ograniczone małą liczebnością próby i niewielką liczbą badań uwzględnionych w analizie. Innym ograniczeniem było to, że analizowano tylko ogólny wynik poznawczy [42].

Z kolei metaanaliza dziewięciu badań RCT ($N = 512$) wykorzystujących memantynę jako dodatek do leczenia przeciwpsychotycznego u pacjentów ze schizofrenią wykazała istotny wpływ na zaburzenia poznawcze ($ES = 1,07$) i objawy negatywne ($ES = 0,71$), przy najmniejszym wpływie na objawy pozytywne ($ES = 0,32$). Tyle że przewagę memantyny jako leczenia wspomagającego w zakresie poprawy objawów negatywnych zaobserwowano tylko w jednym badaniu RCT, które trwało dłużej niż 16 tygodni leczenia połączeniem memantyny i rysperydonu [43]. Nie odnotowano znaczącej poprawy w badaniach trwających 6–12 tygodni, co sugeruje, że efekt terapeutyczny memantyny może wymagać ponad 12-tygodniowej terapii [44]. Ograniczenia tej metaanalizy obejmują różne dawki memantyny (od 5 mg/dobę do 20 mg/dobę), a także jednocześnie stosowanie różnych leków przeciwpsychotycznych, stabilizujących nastrój i przeciwdepresyjnych, co utrudnia jednoznaczną ocenę skuteczności memantyny [10].

3. Wnioski i kierunki przyszłych badań

Obecne wyniki sugerują, że stosowanie połączenia galantaminy i memantyny może przynieść istotne korzyści, szczególnie w zakresie poprawy funkcji poznawczych i redukcji objawów negatywnych schizofrenii. Jednak obecnie dysponujemy ograniczonymi danymi w tym zakresie, dlatego dalsze badania powinny koncentrować się na weryfikacji tego, czy użycie takiej kombinacji jest zasadne klinicznie. W Polsce przeprowadzenie badań klinicznych i stosowanie leku *off-label* jest utrudnione ze względu na dostępność galantaminy wyłącznie w postaci zastrzyków. Potrzebne są działania zmierzające do udostępnienia leku w formie doustnej.

Podsumowując, kompleksowe podejście terapeutyczne uwzględniające wielorakie mechanizmy patofizjologiczne schizofrenii wydaje się obiecującym kierunkiem w psychiatrii, poprawiającym jakość życia pacjentów. Kombinacja galantaminy i memantyny, dzięki swojemu synergistycznemu działaniu, może stanowić wartościowy komponent w leczeniu schizofrenii.

Aleksandra Julia Oracz i Stefan Modzelewski deklarują jednakowy wkład do tej pracy.

Piśmiennictwo

1. Harvey PD. *Disability in schizophrenia: Contributing factors and validated assessments*. J. Clin. Psychiatry 2014; 75(Suppl 1): 15–20.
2. Millan MJ, Agid Y, Brüne M, Bullmore ET, Carter CS, Clayton NS i wsp. *Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: Characteristics, causes and the quest for improved therapy*. Nat. Rev. Drug Discov. 2012; 11(2): 141–68.
3. Roth BL, Sheffler DJ, Kroeze WK. *Magic shotguns versus magic bullets: Selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia*. Nat. Rev. Drug Discov. 2004; 3(4): 353–339.
4. Koola MM. *Potential role of antipsychotic-galantamine-memantine combination in the treatment of positive, cognitive, and negative symptoms of schizophrenia*. Mol. Neuropsychiatry 2018; 4(3): 134–148.
5. Roth B, Sheffler D, Potkin S, Roth BL, Sheffler D, Potkin SG. *Atypical antipsychotic drug actions: Unitary or multiple mechanisms for 'atypicality'?* Clin. Neurosci. Res. 2003; 3(1–2): 108–117.
6. Ahmed AO, Strauss GP, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Carpenter WT. *Schizophrenia heterogeneity revisited: Clinical, cognitive, and psychosocial correlates of statistically-derived negative symptoms subgroups*. J. Psychiatry Res. 2018; 97: 8–15.
7. Stepnicki P, Kondej M, Koszła O, Żuk J, Kaczor AA. *Multi-targeted drug design strategies for the treatment of schizophrenia*. Expert Opin. Drug Discov. 2021; 16(1): 101–114.
8. Koola MM, Sklar J, Davis W, Nikiforuk A, Meissen JK, Sawant-Basak A i wsp. *Kynurenine pathway in schizophrenia: Galantamine-memantine combination for cognitive impairments*. Schizophr. Res. 2018; 193: 459–460.
9. Koola MM. *Galantamine-memantine combination for cognitive impairments due to electroconvulsive therapy, traumatic brain injury, and neurologic and psychiatric disorders: Kynurenic acid and mismatch negativity target engagement*. Prim. Care Companion CNS Disord. 2018; 20(2): 17nr02235.
10. Zheng W, Zhu XM, Zhang QE, Cai DB, Yang XH, Zhou YL i wsp. *Adjunctive memantine for major mental disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized double-blind controlled trials*. Schizophr. Res. 2019; 209: 12–21.
11. Razay G, Wilcock GK. *Galantamine in Alzheimer's disease*. Expert. Rev. Neurother. 2008; 8(1): 9–17.
12. Koola MM, Nikiforuk A, Pillai A, Parsaik AK. *Galantamine-memantine combination superior to donepezil-memantine combination in Alzheimer's disease: Critical dissection with an emphasis on kynurenic acid and mismatch negativity*. J. Geriatr. Care Res. 2018; 5(2): 57–67.
13. Albuquerque EX, Pereira EF, Castro NG, Alkondon M, Reinhardt S, Schröder H i wsp. *Nicotinic receptor function in the mammalian central nervous system*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1995; 757: 48–72.
14. Traykova M, Traykov T, Hadjimitova V, Krikorian K, Bojadgieva N. *Antioxidant properties of galantamine hydrobromide*. Z. Naturforsch. C. J. Biosci. 2003; 58(5–6): 361–365.
15. Dąbrowska-Bouta B, Strużyńska L, Sidoryk-Węgrzynowicz M, Sulkowski G. *Memantine modulates oxidative stress in the rat brain following experimental autoimmune encephalomyelitis*. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(21): 11330.
16. Lewerenz J, Klein M, Methner A. *Cooperative action of glutamate transporters and cystine/glutamate antiporter system Xc – protects from oxidative glutamate toxicity*. J. Neurochem. 2006; 98(3): 916–925.

17. Okada M, Fukuyama K, Kawano Y, Shiroyama T, Ueda Y. *Memantine protects thalamocortical hyper-glutamatergic transmission induced by NMDA receptor antagonism via activation of system xc^{sup}*. Pharmacol. Res. Perspect. 2019; 7(1): e00457.
18. Murray AJ, Rogers JC, Katshu MZUH, Liddle PF, Upthegrove R. *Oxidative stress and the pathophysiology and symptom profile of schizophrenia spectrum disorders*. Front. Psychiatry 2021; 12: 703452.
19. Steullet P, Cabungcal JH, Monin A, Dwir D, O'Donnell P, Cuenod M i wsp. *Redox dysregulation, neuroinflammation, and NMDA receptor hypofunction: A "central hub" in schizophrenia pathophysiology?* Schizophr. Res. 2016; 176(1): 41–51.
20. Shin YW, O'Donnell BF, Youn S, Kwon JS. *Gamma oscillation in schizophrenia*. Psychiatry Investig. 2011; 8(4): 288–296.
21. McNally JM, McCarley RW. *Gamma band oscillations: A key to understanding schizophrenia symptoms and neural circuit abnormalities*. Curr. Opin. Psychiatry 2016; 29(3): 202–210.
22. Uhlhaas PJ, Singer W. *High-frequency oscillations and the neurobiology of schizophrenia*. Dialogues Clin. Neurosci. 2013; 15(3): 301–313.
23. Carlén M, Meletis K, Siegle JH, Cardin JA, Futai K, Vierling-Claassen D i wsp. *A critical role for NMDA receptors in parvalbumin interneurons for gamma rhythm induction and behavior*. Mol. Psychiatry 2012; 17(5): 537–548.
24. Zhang X, Ge XY, Wang JG, Wang YL, Wang Y, Yu Y i wsp. *Induction of long-term oscillations in the γ frequency band by nAChR activation in rat hippocampal CA3 area*. Neuroscience 2015; 301: 49–60.
25. Letsinger AC, Gu Z, Yakel JL. *$\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in the hippocampal circuit: Taming complexity*. Trends Neurosci. 2022; 45(2): 145–157.
26. Ma J, Mufti A, Stan Leung L. *Effects of memantine on hippocampal long-term potentiation, gamma activity, and sensorimotor gating in freely moving rats*. Neurobiol. Aging 2015; 36(9): 2544–2554.
27. Penadés R, García-Rizo C, Bioque M, González-Rodríguez A, Cabrera B, Mezquida G i wsp. *The search for new biomarkers for cognition in schizophrenia*. Schizophr. Res. Cogn. 2015; 2(4): 172–178.
28. Gören JL. *Brain-derived neurotrophic factor and schizophrenia*. Ment. Health Clin. 2016; 6(6): 285–288.
29. Kuipers SD, Bramham CR. *Brain-derived neurotrophic factor mechanisms and function in adult synaptic plasticity: New insights and implications for therapy*. Curr. Opin. Drug Discov. Devel. 2006; 9(5): 580–586.
30. Amidfar M, Kim YK, Wiborg O. *Effectiveness of memantine on depression-like behavior, memory deficits and brain mRNA levels of BDNF and TrkB in rats subjected to repeated unpredictable stress*. Pharmacol. Rep. 2018; 70(3): 600–606.
31. Autio H, Mätlik K, Rantamäki T, Lindemann L, Hoener MC, Chao M i wsp. *Acetylcholinesterase inhibitors rapidly activate Trk neurotrophin receptors in the mouse hippocampus*. Neuropharmacology 2011; 61(8): 1291–1296.
32. Massey KA, Zago WM, Berg DK. *BDNF up-regulates $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor levels on subpopulations of hippocampal interneurons*. Mol. Cell Neurosci. 2006; 33(4): 381–388.
33. Plitman E, Iwata Y, Caravaggio F, Nakajima S, Chung JK, Gerretsen P i wsp. *Kynurenic acid in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis*. Schizophr. Bull. 2017; 43(4): 764–777.
34. Hilmas C, Pereira EF, Alkondon M, Rassoulpour A, Schwarcz R, Albuquerque EX. *The brain metabolite kynurenic acid inhibits $\alpha 7$ nicotinic receptor activity and increases non- $\alpha 7$*

- nicotinic receptor expression: physiopathological implications*. J. Neurosci. 2001; 21(19): 7463–7473.
35. Perkins MN, Stone TW. *An iontophoretic investigation of the actions of convulsant kynurenes and their interaction with the endogenous excitant quinolinic acid*. Brain Research 1982; 247(1): 184–187.
 36. Erhardt S, Schwieler L, Imbeault S, Engberg G. *The kynurenine pathway in schizophrenia and bipolar disorder*. Neuropharmacology 2017; 112(Pt B): 297–306.
 37. Maia TV, Frank MJ. *An integrative perspective on the role of dopamine in schizophrenia*. Biol. Psychiatry 2017; 81(1): 52–66.
 38. Linderholm KR, Alm MT, Larsson MK, Olsson SK, Gojny M, Hajos M i wsp. *Inhibition of kynurenine aminotransferase II reduces activity of midbrain dopamine neurons*. Neuropharmacology 2016; 102: 42–47.
 39. Wonodi I, Schwarcz R. *Cortical kynurenine pathway metabolism: A novel target for cognitive enhancement in schizophrenia*. Schizophr. Bull. 2010; 36(2): 211–218.
 40. Flores-Barrera E, Thomases DR, Cass DK, Bhandari A, Schwarcz R, Bruno JP i wsp. *Preferential disruption of prefrontal GABAergic function by nanomolar concentrations of the $\alpha 7nACh$ negative modulator kynurenic acid*. J. Neurosci. 2017; 37(33): 7921–7929.
 41. Zemek F, Drtinova L, Nepovimova E, Sepsova V, Korabecny J, Klimes J i wsp. *Outcomes of Alzheimer's disease therapy with acetylcholinesterase inhibitors and memantine*. Expert Opin. Drug Saf. 2014; 13(6): 759–774.
 42. Koola MM, Looney SW, Hong H, Pillai A, Hou W. *Meta-analysis of randomized controlled trials of galantamine in schizophrenia: Significant cognitive enhancement*. Psychiatry Res. 2020; 291: 113285.
 43. Mazinani R, Nejati S, Khodaei M. *Effects of memantine added to risperidone on the symptoms of schizophrenia: A randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial*. Psychiatry Res. 2017; 247: 291–295.
 44. Puangthong U, Hsiung GY. *Critical appraisal of the long-term impact of memantine in treatment of moderate to severe Alzheimer's disease*. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2009; 5: 553–561.

Autor korespondencyjny: Stefan Modzelewski
e-mail: stefan.modzelewski@sd.umb.edu.pl